

Aus der Medizinischen Klinik und -Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Günter A. Neuhaus

PRÜFUNG EINER NEUEN BETA-ADRENERGEN SUBSTANZ
HINSICHTLICH IHRER WIRKUNG AUF KREISLAUF, BLUT-
ZUCKER UND SAUERSTOFFAUFNAHME BEIM MENSCHEN
IM VERGLEICH MIT VERSCHIEDENEN
SYMPATHIKOMIMETICA

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Irmgard Thormann, geb. Sundermann, genannt Buning
aus Berlin

1970

Aus der Medizinischen Klinik und -Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Günter A. Neuhäus

Prüfung einer neuen beta-adrenergen Substanz hinsichtlich ihrer
Wirkung auf Kreislauf, Blutzucker und Sauerstoffaufnahme beim
Menschen im Vergleich mit verschiedenen Sympathikomimetica.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Irmgard Thormann, geb. Sundermann, genannt Buning

aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Herbert L a x

Referent: Professor Dr. med. Günter A. N e u h a u s

Korreferent: Professor Dr. med. Diether N e u b e r t



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 16. Januar 1970

Prüfung einer neuen beta-adrenergen Substanz hinsichtlich ihrer Wirkung auf Kreislauf, Blutzucker und Sauerstoffaufnahme beim Menschen im Vergleich mit verschiedenen Sympathikomimetica.

1. Einleitung

Erstmals konnten 1894 OLIVER und SCHÄFER die blutdrucksteigernde und herzarbeitfördernde Wirkung von Nebennierenmarkextrakten im Tierversuch nachweisen. 1901 gelang TAKAMINE die Reindarstellung einer Substanz mit diesen Wirkungen aus den Nebennieren, der er den Namen Adrenalin gab. Fast zu gleicher Zeit bestätigte ALDRICH durch eigene Methodik und weitere Versuche seine Befunde. Bereits 1904 erfolgte durch STOLZ die Synthese. Ebenfalls 1904 erkannte ELLIOTT, daß Reizung sympathischer Nerven genau wie Adrenalin eine Kontraktion glatte Muskulatur enthaltender Organe hervorruft. Jedoch erst 1921 konnte von LOEWI in ausführlichen experimentellen Untersuchungen bewiesen werden, daß die Wirkung der antagonistischen Herznerven durch humorale Überträgerstoffe zustande kommt. Diese wurden später als Azetylcholin und Adrenalin identifiziert. 1948 erkannte von EULER die an den sympathischen postganglionären Nervenenden entstehende Substanz als Noradrenalin. 1949 stellten BÜLBRING und BURN fest, daß Sympathikusreizung auch zur Freisetzung von Noradrenalin aus dem Nebennierenmark führt.

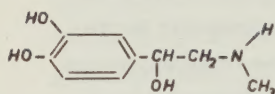
Wirken Pharmaka auf die Erfolgsorgane wie Adrenalin bzw. Noradrenalin ein, nennt man ihre Wirkung sympathikomimetisch. Dabei konnten BARCROFT und KONZETT 1949 sowie KONZETT und ROTHLIN 1950 sowohl erregende (excitatory) als hemmende (inhibitory) Effekte quantitativ und qualitativ unterschiedlichen Ausmaßes von Adrenalin und Noradrenalin auf glattmuskelige Organe feststellen. Später führten Versuche zur Ausschaltung der einzelnen Eigenschaften durch Antagonisten

zur Annahme von Alpha- und Betarezeptoren in den Gefäßen (AHLQUIST 1948, 1959 und 1966, FURCHGOTT 1959, NICKERSON 1959). Die Haut-, Splanchnicus- und Nierengefäße enthalten überwiegend Alpharezeptoren, deren Erregung Vasokonstriktion verursacht und die bereits durch kleine Mengen klassischer Adrenolytica wie Ergotamin oder durch neuere alpharezeptorenhemmende Substanzen wie Phentolamin blockiert werden können. Betarezeptoren, wie sie in erheblicher Anzahl in den Muskelgefäßen vorhanden sind, können durch die klassischen Sympathikolytica in üblicher Dosierung nicht blockiert werden, dagegen durch selektiv betarezeptorenhemmende Stoffe vom Typ des Dichlorisoproterenol. Betarezeptorenerregung verursacht Vasodilatation, Cardioacceleration und Broncholyse. Adrenalin selbst hat sowohl α - als β -rezeptorenstimulierende Eigenschaften. Die therapeutische Verwendung eines Sympathikomimetikums ist von diesen Eigenschaften ebenso abhängig wie von seiner Resorbierbarkeit und Wirkungsdauer. Die Versuche mit zahlreichen aus dem Adrenalin entwickelten Substanzen zeigten einen Zusammenhang der pharmakologischen Eigenschaften mit der chemischen Struktur. BARGER und DALE berichteten schon 1910 über die sympathikomimetische Wirkung primärer und sekundärer Amine und erachteten zwei phenolische Hydroxylgruppen am Benzolring in bestimmter Stellung zur Seitenkette als optimal. Die Klärung des Metabolismus der Katecholamine durch AXELROD 1959 brachte wesentliche Erkenntnisse über die Abhängigkeit der Elimination von der Struktur. Die Phenyläthylaminabkömmlinge der Adrenalingruppe sind oral nicht oder wenig und parenteral kurz wirksam, weil sie besonders leicht durch Aminoxydasen gespalten werden (HAUSCHILD 1961). Phenolische Hydroxylgruppen beschleunigen den Abbau, da sie der Methylierung leicht zugänglich sind, die zur Unwirksamkeit führt. Verminderung oder Beseitigung dieser Gruppen führt daher zu stabileren Verbindungen, ändert aber die Wirkung in Richtung auf zentralerregende Effekte. Die

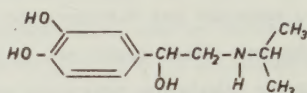
Methylierung des Stickstoffs dagegen ist verantwortlich für die beta-adrenerge Wirkung eines Adrenalinderivates (KUSCHINSKY, 1964). Sie wird noch verstärkt durch Ersatz der Methylgruppe durch eine Isopropylgruppe (Verstärkung der broncholytischen Eigenschaften, KONZETT 1940) oder eine weitere Verlängerung der Seitenkette, die schließlich zu rein dilatatorischen Substanzen führt. Als pharmazeutische Weiterentwicklung des Adrenalins entstand so zunächst das therapeutisch heute noch verwendete Isoprenalin, das vor allem wegen seiner hervorragenden broncholytischen Wirkung zur Inhalation gebraucht wird. Ein wesentlicher Nachteil ist seine schlechte orale Resorbierbarkeit und die Instabilität der gelösten Substanz. Außer seiner broncholytischen Wirkung waren auch seine kreislaufdynamischen Effekte Gegenstand ausführlicher Untersuchungen (KONZETT 1940, NAKANO und Mitarb. 1961, SHARPEY-SCHAFFER 1961, WHALEN und Mitarb. 1963, NICKERSON 1964 u. a.). Die Veränderung der Stellung der Hydroxylgruppen am Phenolring führte zum isomeren Orciprenalin, das sich vor allem durch seine ausgezeichnete orale Resorbierbarkeit und die Stabilität der Lösung vom Isoprenalin unterscheidet. Dagegen ist seine broncholytische Wirksamkeit um ein Vielfaches geringer (ENGELHARDT und Mitarb., 1961). Seine Kreislaufwirkungen gleichen denen des Isoprenalins (SPITZBARTH und ALBERS 1961). In den letzten Jahren hat es neben seiner Verwendung als Antiasthmikum zur Therapie bestimmter Herzrhythmusstörungen verbreitete Anwendung gefunden (SCHARF 1961, KELLNER 1962, SPANG 1963, GROSSER und HUMPERT 1966 u. a.). Weitere Versuche führten daher in Richtung eines Präparates, das die gute orale Resorption des Orciprenalins mit der starken broncholytischen Wirksamkeit des Isoprenalins vereinigen soll. Eine solche Synthese scheint jetzt durch Einfügung eines phenolytischen Substituenten in die Isopropylgruppe der Seitenkette gelungen zu sein. Die

folgenden Formeln (Abb. 1) mögen die aufgezeigte Entwicklung verständlich machen:

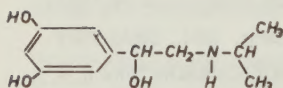
Abb. 1



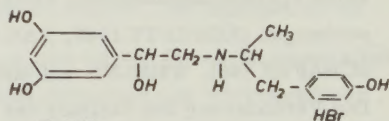
Adrenalin



Isoprenalin



Orciprenalin



Th 1165 a

Die neue Verbindung soll die Vorzüge von Isoprenalin und Orciprenalin vereinigen. Sie ist fast so wirkungsstark wie Isoprenalin und kann daher niedrig dosiert werden. Andererseits ist sie so stabil wie Orciprenalin und kann ebenso gut und sicher resorbiert werden, wie die bisherigen Prüfungen im Tierversuch und am Menschen zeigten. Uns interessierte die Frage, in welchem Ausmaß sich die obengenannten Sympathikomimetica hinsichtlich bestimmter Parameter unterscheiden, die für ihre Wirkung als charakteristisch bezeichnet werden. Unter diesen Kriterien wählten wir einige aus,

die einer auf den ersten Blick ganz einfachen klinischen Prüfung zugänglich und dennoch mit genügender Genauigkeit eine Aussage zuzulassen schienen. Diesen Forderungen entspricht die Beobachtung der Kreislaufverhältnisse mittels Messung der Pulsfrequenz und des Blutdrucks, die Ermittlung des Sauerstoffverbrauchs und die Bestimmung des Blutzuckers. Die Ergebnisse wurden objektiviert durch statistische Auswertung der durch unsere Untersuchungen gewonnenen Meßwerte und durch Berechnung der Kosten des zeitlichen, personellen und apparativen Aufwandes.

Methodik:

Es wurden vier verschiedene Sympathikomimetika hinsichtlich ihrer Wirkung auf Blutdruck, Pulsfrequenz, Blutzucker und Sauerstoffverbrauch untersucht.

Als Substanzen wurden verwandt:

- 1.) 0,05 mg Isoprenalin (Aludrin^(R))
- 2.) 0,5 mg Orciprenalin (Alupent^(R))
- 3.) 0,1 mg Th 1165 a
- 4.) 0,5 mg Adrenalin.

Die Anwendung erfolgte als ^{intracutane} ~~subkutane~~ Injektion in den Oberschenkel.
Die Prüfung erfolgte nach Zufallszuteilung im intraindividuellen Vergleich an 10 Probanden (s. Testprogramm).

Testprogramm

Medikament

Nr	Name	Alter	Geschlecht	I	II	III	IV
1	D.N.	26.J.	♂	1 Isoprenalin	2 Orciprenalin	3 Adrenalin	4 Th 1165a
2	B.A.	22.J.	♀	5 Adrenalin	6 Orciprenalin	7 Th 1165a	8 Isoprenalin
3	U.Th.	21.J.	♂	9 Th 1165 a	10 Adrenalin	11 Orciprenalin	12 Isoprenalin
4	M.G.	23.J.	♀	13 Adrenalin	14 Isoprenalin	15 Th 1165 a	16 Orciprenalin
5	v.R.T.	22.J.	♀	17 Orciprenalin	18 Adrenalin	19 Isoprenalin	20 Th 1165 a
6	v.M.B.	20.J.	♀	21 Th 1165 a	22 Orciprenalin	23 Adrenalin	24 Isoprenalin
7	W.G.	21.J.	♀	25 Isoprenalin	26 Adrenalin	27 Orciprenalin	28 Th 1165 a
8	W.B.	42.J.	♀	29 Orciprenalin	30 Isoprenalin	31 Th 1165 a	32 Adrenalin
9	T.I.	20.J.	♂	33 Adrenalin	34 Th 1165 a	35 Isoprenalin	36 Orciprenalin
10	H.G.	21.J.	♀	37 Isoprenalin	38 Th 1165 a	39 Orciprenalin	40 Adrenalin

Alle Versuchspersonen waren gesunde Medizinstudenten oder Krankengymnastinnen unseres Hauses mit Ausnahme des N. D. Bei diesem Pat. lag eine Unterarmfraktur nach Sturz von einer Leiter vor. Keine der Versuchspersonen nahm während der Versuchsperiode irgendwelche anderen Medikamente ein. Jeder Proband erhielt im Abstand von einem Tag - bei einem dazwischenliegenden Sonntag im Abstand von zwei Tagen - die nach der Zufallszuteilung festgelegte Testsubstanz. Jeder Versuch dauerte 2 Stunden und 10 Minuten, an einem Tage wurden jeweils zwei Personen untersucht. Die Probanden erschienen entweder morgens nüchtern um 8 Uhr oder bei Versuchsbeginn um 11 Uhr nach Einnahme eines Brötchens und einer Tasse Tee morgens um 8 Uhr. Nach 1/2stündiger Ruhepause erfolgte die Bestimmung des Blutzuckers, des Blutdrucks und der Pulsfrequenz bei gleichzeitiger Messung des Sauerstoffverbrauchs. Nach 9 Minuten wurde die Blutzuckerbestimmung, Blutdruckmessung und Ermittlung der Pulsfrequenz wiederholt. Dann erfolgten die Injektion der jeweiligen Prüfsubstanz und weitere Bestimmungen von Blutzucker, Pulsfrequenz und Blutdruck nach jeweils 15 Minuten, 30 Minuten, 60 Minuten und 120 Minuten. Der Sauerstoffverbrauch wurde zwischen der 30. und 40. Minute erneut bestimmt. Die Probanden ruhten während der gesamten Dauer des Versuchs auf einer Liege.

Die Pulsfrequenz wurde stets aus einem über 30 Sekunden geschriebenen EKG-Streifen gemittelt. Die Blutdruckbestimmung erfolgte am li. Oberarm nach Riva-Rocci. Die Werte für den Sauerstoffverbrauch wurden auf STPD umgerechnet und anschließend auf Körperoberfläche bezogen (Nomogramm nach Boothby und Berkson). Als Gerät wurde der Lode-Spirograph D 52 benutzt. Die Blutzuckerbestimmungen erfolgten im Auto-Analyzer.

Die Ergebnisse jedes Einzelversuchs wurden zunächst auf einem selbst angefertigten Protokollbogen niedergelegt. Die Auswertung

unserer Protokolle erfolgte mit einem elektronischen Rechner. Für die statistische Analyse unserer Ergebnisse sind wir Herrn Priv. Doz. Dr. Horbach vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz zu Dank verpflichtet.

In einer zusätzlichen Versuchsreihe prüften wir, nachdem die Wirksamkeit des neuen Präparates durch unsere vergleichenden Untersuchungen gesichert war, an 5 Patienten unseres Reanimationszentrums (Abb. 2, I), bei denen Bewußtlosigkeit infolge verschiedener Grundkrankheiten bestand, ob sich eine Dosiswirkungsbeziehung aufstellen ließ. Dabei wurde nach einer Vorperiode und entsprechenden dazwischenliegenden Leerperioden jeweils eine genau definierte Menge des Medikaments, gelöst in 5%iger Glukose, intravenös infundiert (Abb. 2, II).

Abb. 2

Versuche mit Th 1165 (i.v. Dauerinfusion)

I. Patienten:

1. 24.5.66 B. w. 73J. 55,5 kg Zust. n. apopl. Insult.
2. 13.6.66 vSch. w. 74J. 45,0 kg Cerebrales Coma.
3. 30.11.66 P. w. 23J. 58,2 kg Schlafmittelvergiftg.
4. 1.12.66 N. m. 25J. 64,7 kg Schlafmittelvergiftg.
5. 14.12.66 B. w. 21J. 61,0 kg Schädelhirntrauma.

II. Infusionsgeschwindigkeiten: 1,5 ml/min.

Dosis: I: 3y/min. II: 4,5y/min. III: 6y/min.

Die applizierten Mengen wurden auf y/kg Körpergewicht umgerechnet (Abb. 3).

Abb. 3

III. Dosisangaben in den 3 Hauptperioden

<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>
1. $97\text{y} = 1,74 \text{ y/kg}$ $0,054 \text{ y/kg/min.}$	$146,7\text{y} = 2,64 \text{ y/kg}$ $0,081 \text{ y/kg/min.}$	$179,4\text{y} = 3,23 \text{ y/kg}$ $0,11 \text{ y/kg/min.}$
2. $82,9\text{y} = 1,84 \text{ y/kg}$ $0,066 \text{ y/kg/min.}$	$136\text{y} = 3,022 \text{ y/kg}$ $0,1 \text{ y/kg/min.}$	$178\text{y} = 3,95 \text{ y/kg}$ $0,13 \text{ y/kg/min.}$
3. $84,5\text{y} = 1,45 \text{ y/kg}$ $0,052 \text{ y/kg/min.}$	$162\text{y} = 2,78 \text{ y/kg}$ $0,077 \text{ y/kg/min.}$	$189,9\text{y} = 3,26 \text{ y/kg}$ $0,10 \text{ y/kg/min.}$
4. $94,5\text{y} = 1,46 \text{ y/kg}$ $0,046 \text{ y/kg/min.}$	$146,3\text{y} = 2,25 \text{ y/kg}$ $0,070 \text{ y/kg/min.}$	$183\text{y} = 2,83 \text{ y/kg}$ $0,093 \text{ y/kg/min.}$
5. $93,0\text{y} = 1,52 \text{ y/kg}$ $0,49 \text{ y/kg/min.}$	$139,5\text{y} = 2,29 \text{ y/kg}$ $0,0737 \text{ y/kg/min.}$	$168\text{y} = 2,75 \text{ y/kg}$ $0,0984 \text{ y/kg/min.}$

Als Meßkriterium diente wiederum die auf Grund von 1-minütiger EKG-Schreibung gemittelte Pulsfrequenz. Grundlage der Berechnung war das Mittel aus 3 Messungen im relativen steady-state.

3. Klinische Ergebnisse

Tabelle 1 und Abb. 4 demonstrieren die bekannte Steigerung des Blutzuckers nach Adrenalingabe, die ihr Maximum nach 30 Minuten erreicht und nach 2 Stunden noch nicht abgeklungen ist. Im Gegensatz dazu bewirkt die Injektion der anderen drei Substanzen nur eine geringfügige Erhöhung des Blutzuckerspiegels, die für Orciprenalin und Th 1165 a etwas ausgeprägter erscheint als für Isoprenalin. Bei Th 1165 a hält sie zudem etwas länger an als bei den beiden anderen Mitteln.

Tab.1

0,05mg Isoprenalin 0,5mgOrciprenalin 0,1mg Th 1165 a
Blutzucker: Mittelwerte in mg%

	0,05mg Isoprenalin $\pm s$		0,5mgOrciprenalin $\pm s$		0,1mg Th 1165 a $\pm s$		0,5mgAdrenalin $\pm s$	
10' vor Inj.	76.00	10.22	78.00	12.51	77.50	4.85	76.00	11.00
1' vor Inj.	86.00	11.49	79.50	7.24	83.50	15.64	78.50	6.68
15' nach Inj.	89.00	9.06	88.00	10.32	90.50	22.16	111.00	17.92
30' nach Inj.	86.50	10.81	92.50	9.50	90.50	17.23	127.50	22.39
1 Std. nach Inj.	80.50	12.12	89.50	11.89	90.00	16.15	120.50	21.00
2 Std. nach Inj.	81.00	11.73	78.50	7.93	90.00	16.02	105.50	20.89

Abb. 4

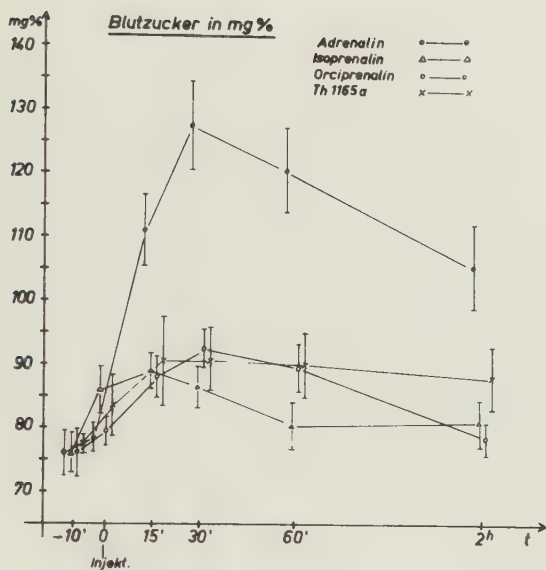


Tabelle 2 a und b und Abb. 5 zeigen das Verhalten des systolischen und diastolischen Blutdrucks in Abhängigkeit von der Injektion der verschiedenen Pharmaka. Dabei fällt die Gleichartigkeit der Blutdruckregulation nach sämtlichen vier Substanzen auf. Sie alle verursachen eine zeitlich befristete Erhöhung des systolischen und eine Erniedrigung des diastolischen Druckes, deren Maximum bei ungefähr 15 Minuten liegt. Nach 2 Stunden sind die Ausgangswerte wieder erreicht.

Tab. 2a

Syst. Blutdruck: Mittelwerte in mmHg

	0,05 mg Isoprenalin $\pm s$		0,5 mg Orciprenalin $\pm s$		0,1 mg Th 1165a $\pm s$		0,5 mg Adrenalin $\pm s$	
10' vor Inj.	113.50	8.18	113.00	11.59	113.50	10.55	111.00	7.37
1' vor Inj.	113.50	6.25	115.50	12.57	112.00	10.85	113.50	11.55
15' nach Inj.	125.50	14.99	122.50	13.99	117.50	9.78	123.50	12.70
30' nach Inj.	121.00	10.75	118.50	12.92	115.50	11.41	123.50	14.34
1 Std. nach Inj.	112.00	9.77	114.00	11.49	113.50	11.06	120.00	12.69
2 Std. nach Inj.	113.00	9.44	110.00	7.81	112.00	11.10	111.50	9.44

Tab. 2b

Diast. Blutdruck: Mittelwerte in mmHg

	0,05 mg Isoprenalin $\pm s$		0,5 mg Orciprenalin $\pm s$		0,1 mg Th 1165a $\pm s$		0,5 mg Adrenalin $\pm s$	
10' vor Inj.	77.00	4.21	73.50	5.79	75.50	7.61	74.50	6.43
1' vor Inj.	75.50	4.97	73.50	7.09	75.00	7.07	74.00	6.58
15' nach Inj.	62.50	5.40	62.00	6.74	59.50	6.85	62.50	8.25
30' nach Inj.	65.00	6.66	67.50	5.40	61.50	6.25	62.50	6.34
1 Std. nach Inj.	73.50	4.74	75.00	6.23	72.00	6.74	71.00	5.67
2 Std. nach Inj.	77.00	6.32	78.50	5.29	75.50	6.43	71.50	6.25

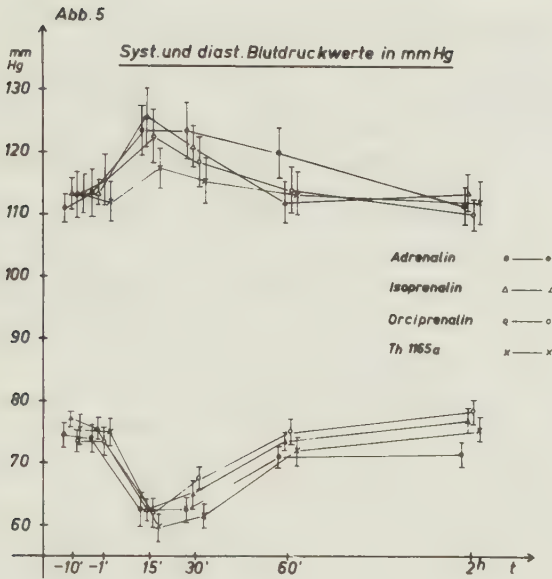


Tabelle 3 und Abb. 6 machen die Erhöhung der Sauerstoffaufnahme 30 Minuten nach der Injektion der einzelnen Medikamente im Vergleich zu den Ausgangswerten ersichtlich. Der Anstieg nach der Gabe von Adrenalin und Th 1165a ist steiler und verläuft einander parallel, der von Orciprenalin und Isoprenalin ist ebenfalls deutlich und einander parallel, jedoch nicht ganz so steil.

Tab. 3 Sauerstoffverbrauch: Mittelwerte in ml/min.

Medikament ± s	Isoprenalin ± s		Orciprenalin ± s		Th 1165a ± s		Adrenalin ± s	
10 Min. vor Inj.	275	44.32	281	72.82	259	46.56	276	76.74
30 Min. vor Inj.	299	76.39	306	83.90	308	61.47	323	74.76

Abb. 6

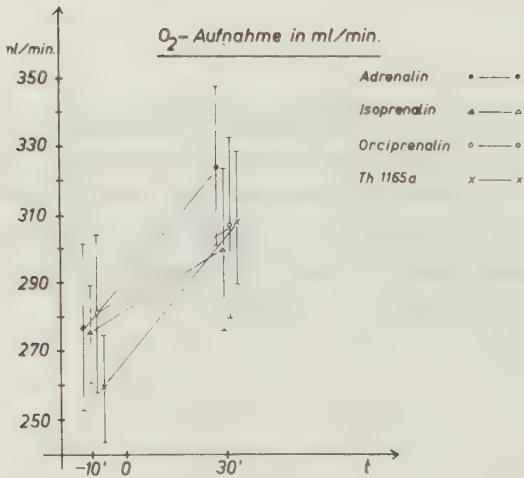


Tabelle 4 und Abb. 7 veranschaulichen einen charakteristischen Anstieg der Pulsfrequenz, der gleichsinnig bei allen vier Substanzen einen Gipfel nach 15 Minuten aufweist. Der kontinuierliche Abfall hat nach 2 Stunden bei Isoprenalin und Orciprenalin den Ausgangswert erreicht. Bei den beiden anderen Medikamenten resultiert noch eine geringfügige Erhöhung.

Tab. 4

Puls: Mittelwerte pro Minute

	0,05mg Isoprenalin $\pm s$		0,5mg Orciprenalin $\pm s$		0,1mg Th 1165a $\pm s$		0,5mg Adrenalin $\pm s$	
10' vor Inj.	68.00	6.32	70.00	12.29	72.00	8.48	70.60	8.89
1' vor Inj.	65.80	8.02	69.00	12.62	68.80	8.60	73.20	10.25
15' nach Inj.	92.00	16.57	86.00	12.99	85.40	13.82	86.60	12.29
30' nach Inj.	83.20	16.68	76.80	10.50	83.00	14.39	85.00	11.59
1 Std. nach Inj.	71.00	10.42	72.80	13.63	77.80	15.10	78.00	12.51
2 Std. nach Inj.	64.20	9.30	68.60	9.84	73.20	16.95	73.80	13.14

Abb. 7

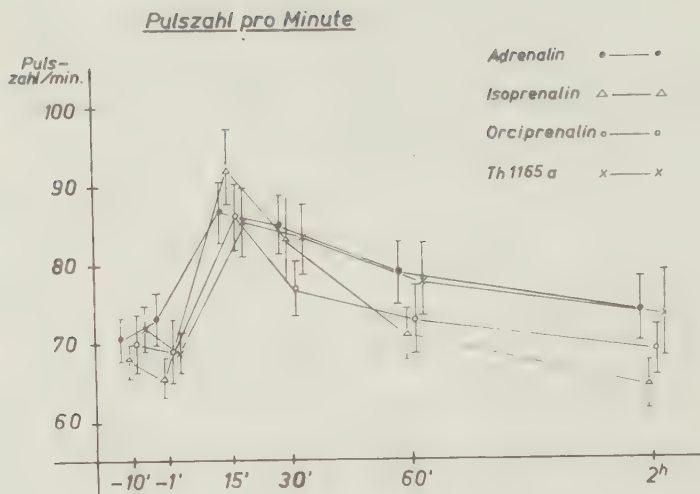
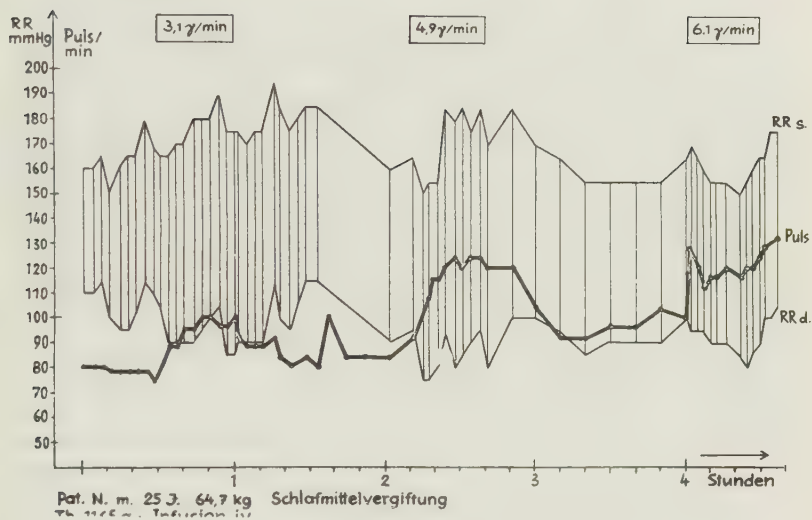


Abb. 8 läßt deutlich den jeweiligen Anstieg der Pulsfrequenz nach Infusion von Th 1165a erkennen. Dabei scheint das Ausmaß der Frequenzsteigerung von der Dosis des Präparates abhängig zu sein.

Abb. 8



4. Statistische Ergebnisse

Bei vier Präparaten (Adrenalin, Isoprenalin, Orciprenalin und Th 1165a) sollten die Wirkungen auf Blutzucker, Pulsfrequenz, Blutdruckverhalten und Sauerstoffaufnahme geprüft werden. Bei 10 stoffwechselgesunden Probanden mit normotoner Blutdruckregulation wurden in randomisierter Reihenfolge die vier Medikamente appliziert. Die aus der angegebenen Fragestellung abzuleitenden Einzelhypothesen lassen sich durch Varianzanalysen prüfen. Für die Auswertung der Blutzucker-, Blutdruck- und Pulsbestimmungen gehen in das varianzanalytische Modell jeweils folgende drei Einflußgrößen ein: Medikamente, Zeitpunkte (exakt definierte Größen, "fixed factors") sowie Personen (in der Auswahl vom Zufall abhängige Größe, "random factor"). Es handelt sich damit um ein voll kombiniertes gemischtes Modell der Varianzanalyse ohne Wiederholungen. Die Prüfung der Unterschiede hinsichtlich der Sauerstoffaufnahme erfolgte mit einer doppelten Varianzanalyse (Einflußgrößen: Medikamente und Personen).

Zum Ausgleich der - wenn auch geringfügigen - Unterschiede der Ausgangswerte wurden für die Rechnung die Differenzen zwischen den Meßergebnissen nach der Injektion und den entsprechenden Werten unmittelbar vor der Injektion benutzt. Die varianzanalytischen Ergebnisse sind in den Tabellen 5 - 9 dargestellt.

Tab.5 Blutzuckerwerte

Einflußgrößen		Anzahl der Freiheitsgrade	Summe der Abweichungsquadrate	Mittleres Abweichungsquadrat	F	F _{Tab}
Bezeichnung	Art					
1 Medikamente	F	3	35 885,625	11 961,875	35,8657	** 4,60
2 Personen	R	9	6 296,250	699,583	5,3987	** 2,64
3 Zeitpunkte	F	3	2 475,625	825,208	5,5321	** 4,60
1 2		27	9 005,000	333,519	2,5783	** 2,00
1 3		9	2 063,125	229,236	1,7690	* 2,00
2 3		27	4 027,500	149,167	1,1511	* 1,63
Rest		81	10 496,250	129,583		
Total		159	70 249,375			
	F = Fix R = Random					+ P = 5% ** P = 1%

Tab.6 Syst.Blutdruck

Einflußgrößen		Anzahl der Freiheitsgrade	Summe der Abweichungsquadrate	Mittleres Abweichungsquadrat	F	F _{Tab}
Bezeichnung	Art					
1 Medikamente	F	3	648,75	216,25	0,88	* 2,96
2 Personen	R	9	2452,50	272,50	10,37	** 2,64
3 Zeitpunkte	F	3	2658,75	886,25	18,35	** 4,60
1 2		27	6626,25	245,42	9,34	** 2,00
1 3		9	572,50	245,42	9,34	* 2,00
2 3		27	1 303,75	48,29	1,84	* 1,63
Rest		81	2 127,50	26,27		
Total		159	16 390,00			
	F = Fix R = Random					+ P = 5% ** P = 1%

Tab. 7 Diastol Blutdruck

Einflußgrößen		Anzahl der Freiheits- grade	Summe der Abweichungs- quadrate	Mittleres Abweichungs- quadrat	F	F _{Tab}
Bezeichnung	Art					
1 Medikamente	F	3	613,125	204,375	2,03	* 2,96
2 Personen	R	9	1871,875	207,986	10,25	** 2,64
3 Zeitpunkte	F	3	5451,875	1817,292	83,78	** 4,60
1 2		27	2724,375	100,903	4,97	** 2,00
1 3		9	219,375	24,375	1,20	* 2,00
2 3		27	585,625	21,670	1,07	* 1,63
Rest		81	1643,125	20,85		
Total		159	13109,375			
	F = Fix R = Random					* P = 5 % ** P = 1 %

Tab. 8 O₂-Aufnahme

Einflußgrößen		Anzahl der Freiheits- grade	Summe der Abweichungs- quadrate	Mittleres Abweichungs- quadrat	F	F _{Tab.}
Bezeichnung	Art					
1 Medikamente	F	3	5436,875	1812,292	2,76	* 2,96
2 Personen	R	9	16005,725	1778,414	2,71	* 2,25
Rest		27	17735,375	656,866		
Total		39	39177,575			
	F = Fix R = Random					* P = 5 % ** P = 1 %

Tab. 9 Pulsfrequenz

Einflußgrößen		Anzahl der Freiheits- grade	Summe der Abweichungs- quadrate	Mittleres Abweichungs- quadrat	F	F _{Tab}
Bezeichnung	Art					
1 Medikamente	F	3	662,50	220,83	0,74	* 2,96
2 Personen	R	9	5578,60	619,84	17,33	** 2,64
3 Zeitpunkte	F	3	7127,70	2375,90	36,47	** 4,60
1 2		27	8082,00	299,33	8,36	** 2,00
1 3		9	1088,10	120,90	3,38	** 2,64
2 3		27	1758,80	65,14	1,82	* 1,63
Rest		81	2897,40	35,77		
Total		159	27159,10			
	F = Fix R = Random					+ P = 5 % ++ P = 1 %

Für die Blutzuckermessungen (Tab. 5) ergaben sich signifikante Unterschiede ($\alpha < 1\%$) zwischen den Medikamenten. Die zu erwartenden Unterschiede zwischen den einzelnen Personen sowie den verschiedenen Zeitpunkten erwiesen sich ebenfalls als signifikant. Die varianzanalytische Auswertung schloß außerdem eine Wechselwirkung zwischen den einzelnen Faktoren ein. So zeigte sich eine signifikante Wechselwirkung zwischen Medikamenten und Personen, das heißt ein unterschiedliches Ansprechen der einzelnen Personen auf die verschiedenen Medikamente. Wechselwirkungen zwischen Medikamenten und Zeitpunkten sowie Personen und Zeitpunkten waren statistisch nicht nachzuweisen.

Nachdem durch Varianzanalyse gesichert war, daß Unterschiede zwischen der Wirkung der einzelnen Medikamente vorhanden waren, sollte die Frage beantwortet werden, wie weit sich die Medikamente untereinander unterschieden. Die durchgeführten orthogonalen Vergleiche brachten folgende Ergebnisse:

- 1.) Orciprenalin gegen Th 1165a: kein signifikanter Unterschied
- 2.) Orciprenalin, Th 1165a gegen Isoprenalin: statistisch auffälliger Unterschied ($d < 5\%$)
- 3.) Isoprenalin, Th 1165a, Orciprenalin gegen Adrenalin: signifikanter Unterschied ($d < 1\%$).

Bei den Blutdruckmessungen (Tab. 6 und 7) war eine Wirkung der Medikamente grundsätzlich nachweisbar (signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten, $d < 1\%$), jedoch kein Unterschied zwischen den einzelnen Medikamenten. Es ergibt sich auch hier eine signifikante Wechselwirkung ($d < 1\%$) zwischen Medikamenten und Personen. Darüber hinaus zeigten sich statistisch auffällige ($d < 5\%$) Wechselwirkungen zwischen Medikamenten und Zeitpunkten sowie Personen und Zeitpunkten.

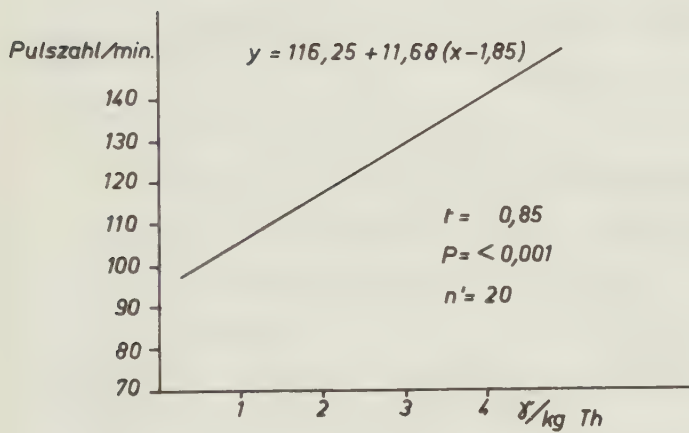
Auf die Sauerstoffaufnahme (Tab. 8) hatten die Medikamente keine gesichert unterschiedliche Wirkung.

Letztlich zeigten die Medikamente keinen gesichert unterschiedlichen Einfluß auf die Pulsfrequenz (Tab. 9). Signifikante Unterschiede ließen sich auch hier zwischen den Zeitpunkten nachweisen, ebenso fanden sich gesicherte Wechselwirkungen zwischen Medikamenten und Zeitpunkten sowie Medikamenten und Personen.

Die Abb. 9 demonstriert die Dosiswirkungsbeziehung zwischen Pulsfrequenz und verabreichter Menge von Th 1165a. Die Abhängigkeit der Frequenzsteigerung von der Dosis ist statistisch signifikant.

Abb.9

Dosiswirkungskurve für Th 1165a



5. Kostenberechnung:

Programmin:

10 Versuchspersonen erhalten an 4 Tagen 4 verschiedene adrenalin-
ähnliche Substanzen.

Meßkriterien:

O₂-Verbrauch, Blutzucker, Pulsfrequenz, Blutdruck.

Dauer eines Versuchs:

(mit Vorperiode) 3 Stunden.

Gesamtprogramm: 10 Pat. x 4 Versuche = 40 Versuche.

Arbeitsaufwand: (Pro Pat. = 4 Versuche)

8 x Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs (Spirograph)

24 x Blutzucker

28 x Blutdruck

32 x Pulskontrolle (mittels EKG je 1 Minute mit 3-fach-Schreiber).

I. Arbeitszeit:

Arzt: pro Versuchsperson 4 x 3 Std. = 12 Std.

+ " " 4 x 1 Std. = 4 Std. (Auswertung)
= 16 Std. á 8, -- DM = 128, - DM

Techn. Ass.: pro Versuchsperson Blutzuckerbestimmungen

Wege und Abnahmen: 24 x 10 Minuten = 240 Min.

Analysenzeit: 24 x 4 Minuten = 96 "
= 336 Min.

= 5 1/2 Stunden á 5, 30 DM = 28, -- DM

II. Amortisation und Verbrauchsmaterial

A. Blutzuckerbestimmungen

Amortisation Autoanalyser

= 30.000, -- DM auf 5 Jahre = 1500 Tage

d. s. 20, -- DM pro Tag

bei 200 Bestimmungen pro Tag = pro Bestimmung 0,10 DM

Verbrauchsmaterial:

Ersatzmaterial pro Jahr 2.500, -- DM

pro Tag 8,30 DM

pro Bestmg. 0,04 DM 0,04 DM

Chemikalien pro Jahr 360, -- DM

Aqua dest. pro Jahr 280, -- DM

Arbeitszeit Laborant

pro Jahr 704, -- DM

insgesamt pro Jahr 1.344, -- DM

bei ca. 34.000 Bestimmungen pro Jahr

pro Bestimmung 0,04 DM

Kosten pro Bestimmung 0,18 DM

Kosten pro Versuchsperson $24 \times 0,18 \text{ DM} =$ 4,32 DM

B. E K G

Amortisation 3-fach-Schreiber = 10.000, -- DM auf 5 Jahre

= 1.500 Tage, d. s. 670, -- DM pro Tag

bei 15 EKG pro Tag = pro EKG 0,45 DM

Kosten pro Versuchsperson $32 \times 0,45 \text{ DM} =$ 13, -- DM

Papierverbrauch pro Versuchsperson = 8, -- DM

= 21, -- DM

C. Spirographie

Amortisation 20.000,-- DM auf 5 Jahre = 1500 Tage

d.s. 13,50 DM pro Tag

bei 6 Spirographien pro Tag pro Sp. 2,23 DM

Kosten pro Versuchsperson 8 x 2,23 DM = 17,84 DM

Sauerstoffverbrauch 8 x 60 = 480 L = 5,-- DM

Natronkalk und Papier 2,-- DM

= 25,-- DM

Zusammenfassung

Arbeitszeit Arzt 128,-- DM

Arbeitszeit MTA 28,-- DM

Blutzuckerbestimmung 4,32 DM

EKG-Kontrollen 21,-- DM

Spirographie 25,-- DM

Kosten pro Versuchsperson 206,32 DM

Kosten für 10 Versuchspersonen 2.063,20 DM
=====

III.

Bei Berechnung nach den Mindestsätzen der heute gültigen Bundesgebührenordnung würde sich diese Summe noch beträchtlich erhöhen, und zwar wie folgt:

Blutzuckerbestimmung (Ziff. 835) = 12,-- DM

= pro Versuchsperson 24 x 12,-- DM = 288,-- DM

EKG (Ziff. 103) = 17,50 DM

= pro Versuchsperson 32 x 17,50 DM = 420,-- DM

Spirographie (Ziff. 92) = 16,-- DM

= pro Versuchsperson 8 x 16,-- DM = 128,-- DM

= 836,-- DM

Kosten für 10 Versuchspersonen = 8.360,-- DM
=====

In dieser Aufstellung sind die Kosten unserer zusätzlichen Versuchsreihe sowie diejenigen der statistischen Analyse nicht enthalten. Ferner blieben die Raumkosten unberücksichtigt.

Über den tatsächlichen Aufwand einer klinischen Prüfung bestehen bisher wenig Kenntnisse. Die Anforderungen, die heute an die sorgfältige Durchführung einer solchen Prüfung unter Berücksichtigung des jeweiligen Standes der Wissenschaft gestellt werden (Mitteilung des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 1965), verlangen eine zunehmende Inanspruchnahme von technischen Hilfsmitteln. Subjektive Faktoren müssen weitgehend ausgeschaltet und die Ergebnisse reproduzierbar sein. Der Einsatz von Apparaturen bedingt seinerseits wiederum Mehrkosten an Material, Personal und Zeit. Dennoch ist die Höhe der Summe selbst bei Verwendung sonst routinemäßig dem Klinikbetrieb dienender Einrichtungen erstaunlich. Der Vergleich mit dem nach der Bundesgebührenordnung errechneten Betrag zeigt, daß schon aus finanziellen Gründen solche Untersuchungen außerhalb einer großen Klinik heute kaum noch möglich sein dürften.

6. Diskussion und Zusammenfassung

Bei 10 gesunden Versuchspersonen wurde die Wirkung eines neuen Sympathikomimetikums auf den Blutzuckerspiegel, die Kreislaufregulation und die Sauerstoffaufnahme mit der von drei bekannten Pharmaka verglichen. Dabei ergab sich bei Anwendung des Adrenalins die typische starke und langanhaltende Blutzuckererhöhung, die nach neueren Forschungsergebnissen Ausdruck seiner alpha- und betastimulierenden Eigenschaften ist. Nur die Hemmung beider Rezeptoren kann sie inhibieren. Erregung der Alpharezeptoren verursacht Leberglykogenolyse, der Betarezeptoren Muskelglykogenolyse (HYNIE und Mitarb. 1960, ANTONIS und Mitarb. 1967). Die geringfügige Steigerung des Blutzuckers nach Isoprenalin erwies sich demnach als reiner betaadrenerger Effekt. Orciprenalin und Th 1165a verhielten sich in unseren Versuchen gleich und dem Isoprenalin ähnlich. Hinsichtlich der Blutdruckregulation zeigte Adrenalin in der von uns verwendeten Dosierung ebenfalls reine betaadrenerge Wirkungen genau wie die anderen drei Substanzen. Es erfolgte eine zeitlich befristete Erhöhung der systolischen mit gleichzeitiger Erniedrigung der diastolischen Druckwerte (Herabsetzung des peripheren Widerstandes). Der Anstieg der Pulsfrequenz war bei allen vier Medikamenten charakteristisch und von gleicher Stärke und Dauer. Die Erhöhung der Sauerstoffaufnahme war bei allen vier Substanzen deutlich (ROTHLIŇ und Mitarb. 1968), es bestanden keine gesicherten Differenzen zwischen den einzelnen Medikamenten.

Die in einer zusätzlichen Versuchsreihe durchgeführte Prüfung der Herzfrequenz nach Infusion verschieden hoher Dosen von Th 1165a bei fünf Patienten ergab eine signifikante Dosiswirkungsbeziehung (LICHTLEN 1969).

Das Ergebnis der Kostenberechnung unserer mit relativ einfachen Mitteln durchgeführten Versuche zeigt, daß derartige Untersuchungen

unter den heute an eine klinische Prüfung zu richtenden Forderungen nur im Rahmen einer großen Klinik mit entsprechender apparativer Ausrüstung und deren routinemäßiger Ausnutzung durchführbar sind.

Unsere Untersuchungen ergaben, daß Th 1165a hinsichtlich der von uns geprüften Wirkung auf den Blutzucker, die Blutdruckregulation und die Pulsfrequenz die typischen Eigenschaften einer beta-adrenergen Substanz zeigte. Dabei betrug bei intramuskulärer Anwendung des Medikaments die verglichene Dosis gegenüber Adrenalin und Orciprenalin nur den fünften Teil, gegenüber Isoprenalin das Zweifache.

Literaturverzeichnis

- 1.) AHLQUIST, R.P. A study of the adrenotrop receptors
Amer.J. Physiol. 153, 586 -599 (1948)
- 2.) AHLQUIST, R.P. The receptors for epinephrine and
norepinephrine
Pharmac.Rev. 11, 441 - 442 (1959)
- 3.) AHLQUIST, R.P. The adrenergic receptor.
J. Pharm.Sci. 55, 359 - 367 (1966)
- 4.) ALDRICH, Ph.D. A preliminary report on the active
principle of the suprarenal gland.
Amer.J. Physiol. 5, 457 (1901)
- 5.) ALDRICH, Ph.D. Is adrenaline the active principle of the
suprarenal gland?
Amer.J. Physiol. 7, 359 (1902)
- 6.) ANTONIS, A., Receptor mechanisms in the hyper-
CLARK, M.L., glycaemic response to adrenaline in man.
HODGE, R L., Lancet I/₂, 1135 - 1137 (1967)
MOLONY, M. and
PILKINGTON, T.R.E.
- 7.) AXELROD, J. The metabolism of catecholamines in vivo
and in vitro.
Pharmac. Rev. 11, 402 - 408 (1959)

- 8.) BARCROFT, H. and KONZETT, H. On the actions of Noradrenaline, Adrenaline and Isopropyladrenaline on the arterial blood pressure, heart rate and muscle blood flow in man.
J. Physiol. (London) 110, 194 - 204 (1949)
- 9.) BARGER, G. and DALE, H. H. Chemical structure and sympathicomimetic action of amines.
J. Physiol. 41, 19 - 59 (1910)
- 10.) BÜLBRING, E. and BURN, H. J. Liberation of noradrenaline from the suprarenal gland.
Brit. J. Pharmacol. 4, 202 (1949)
- 11.) ELLIOTT, T. R. On the innervation of the iliocolic sphincter.
J. Physiol. 31, 20 (1904)
- 12.) ENGELHARDT, A., HOEFKE, W. und WICK, H. Zur Pharmakologie des Sympathikomimetikums 1-(3,5 Dihydroxyphenyl) 1-hydroxy-2-isopropylaminoäthan.
Arzneimittelforsch. 11, 521-525 (1961)
- 13.) v. EULER, U. S. Identification of the Sympathicomimetic Ergone in Adrenergic Nerves of Cattle (Sympethin N) with Laevo-Noradrenaline.
Acta physiol. Scand. 16, 63-74 (1948)
- 14.) FURCHGOTT, R. F. The receptors for epinephrine and norepinephrine (adrenergic receptors).
Pharmac. Rev. 11, 429-441 (1959)

- 15.) GROSSER, K. D. und
HUMPERT, U. Zur Behandlung der Kombinationsform des
Adams' Stokes-Syndroms mit Orciprenalin.
Ztschr. f. Kreislaufforsch. 55,
1045 - 1052 (1966)
- 16.) HAUSCHILD, F. Pharmakologie und Grundlagen der
Toxikologie.
Georg Thieme Verlag Leipzig (1961)
- 17.) HYNIE, S.,
WENKE, M. und
MÜHLBACHOVA Zur Charakteristik der Beeinflussung des
Glycid-Metabolismus durch Adrenomimetica.
Arzneimittelforsch. 11, 858 - 861 (1961)
- 18.) KELLNER, G. Behandlung atrioventrikulärer Leitungs-
störungen mit Alupent.
Med. Klin. 57, 1745 - 1747 (1961)
- 19.) KONZETT, H. Neues zur Asthmatherapie.
Klin. Wschr. 19, 1303 - 1306 (1940)
- 20.) KONZETT, H. und
ROTHLIN, E. Neue broncholytisch hochwirksame Körper
der Adrenalinreihe.
Arch. exper. Path. Pharmacol.
197, 27 - 41 (1940)
- 21.) KONZETT, H. und
ROTHLIN, E. Erregende (excitatory) und hemmende
(inhibitory) Wirkungen der adrenergischen
Reizüberträgerstoffe.
Wien. Med. Wschr. 1/2, 57-62 (1950)

- 22.) KUSCHINSKY, G. und LÜLLMANN, H. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Georg Thieme Verlag 1964
- 23.) LICHTLEN, P. und STUTZ, R. Hämodynamische Untersuchungen mit dem p-Hydroxyphenyl-Derivat des Orciprenalins. Arzneimittelforsch. 19, 147 - 149 (1969)
- 24.) LOEWI, O. . Über humorale Übertragbarkeit der Herz-nervenwirkung. Pflügers Arch. Physiol. 189, 239-242 (1921)
- 25.) NAKANO, J. Effect of isopropylarterenol hydrochloride (Isuprel^(R)) on heart rate, mean arterial blood pressure, cardiac output, coronary blood flow, cardiac oxygen consumption, work and efficiency. Arch. Int. Pharmacodyn. 133, 400-411 (1961)
- 26.) NICKERSON, M. Blockade of the actions of adrenaline and noradrenaline. Pharmac. Rev. 11, 443-461 (1959)
- 27.) NICKERSON, M. Adrenergic Regulation of Cardiac Performance. Circulation 14/15, 130-138 (1964)
- 28.) OLIVER, M.D. and SCHÄFER, E.A. The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules. J. Physiol. 18, 230-275 (1895)

- 29.) ROTHLIN, M.,
GATTIKER, R. und
HOSSLI, G. Sympathikomimetica in der Behandlung
der postoperativen Herzinsuffizienz.
Wirkung auf Kreislauf und Sauerstoff-
aufnahme.
Schw. Med. Wschr. 98, 1229-1232 (1968)
- 30.) SCHARF, R. Die Therapie cardialer Rhythmusstörungen.
Med. Klin. 61, 265-268 (1966)
- 31.) SHARPEY-SCHAFER, Venous tone.
E. P. Brit. Med. J. 5, 1589 - 1595 (1961)
- 32.) SPANG, K. Rhythmusstörungen und Herzinsuffizienz.
Dtsch. Med. J. 14, 474-479 (1963)
- 33.) SPITZBARTH, H. und Beobachtungen über Veränderungen der
ALBERS, P. physikalischen Kreislaufgrößen beim
Menschen nach Verabreichung von
1-(3,5-Dihydroxyphenyl)-1-hydroxy-2-iso-
propylaminoäthan.
Arzneimittelforsch. 11, 528-531 (1961)
- 34.) STOLZ, F. Über Adrenalin und Alkylaminoaceto-
brenzkatechin.
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 4149 (1964)
- 35.) TAKAMINE, J. The isolation of the active Principle of the
suprarenal gland.
J. Physiol. 27, XXIX (1901)

- 36.) WHALEN, R.E. Hemodynamic effects of isoproterenol
COHEN, A.I. infusion in patients with normal and
SUMNER, R.G. and diseased mitral valves.
Mc. INTOSH, H.D. Circulation 27, 512-519 (1963)

Lebenslauf

Am 25. Juni 1925 wurde ich als Tochter des Arztes Dr. Bernhard Sundermann und seiner Ehefrau Marianne, geb. Wegener in Berlin geboren. Nach 4-jährigem Volksschulbesuch absolvierte ich den sprachlichen Zweig der Staatl. Augusta-Schule und legte dort am 18. März 1943 das Abitur ab. Im gleichen Jahr heiratete ich den Arzt Dr. Helmut Thormann. Aus dieser Ehe gingen zwei Kinder hervor. Mein Mann verstarb 1965. Im Sommersemester 1959 begann ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin. Am 31. März 1960 bestand ich hier das Vorphysikum, am 21. Oktober 1961 das Physikum. Am 6. April 1965 legte ich das Staatsexamen mit der Note "sehr gut" ab. Am 15. Juli 1966 erhielt ich die Approbation. Seit dem 1. Oktober 1966 bin ich als Assistentin in der I. Medizinischen Klinik der FU, jetzt Medizinische Klinik und Poliklinik im Klinikum Westend, tätig.

